

POWERED BY Dialog

**N-3-imidazolyl-phenyl-4-substd.-2-pyrimidinamine(s) prepn. - by reacting 3-imidazolyl-benzamine with cyanamide at low pH then reacting imidazolyl-phenyl-guanidine prod. with enamionone at higher pH**

**Patent Assignee: AMERICAN CYANAMID CO**

**Inventors: DEAN W D**

### Patent Family

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
EP 453731	A	19911030	EP 91102859	A	19910227	199144	B
US 5064963	A	19911112	US 90514455	A	19900425	199148	
AU 9175905	A	19911107				199201	
NO 9101632	A	19911028				199201	
CA 2041031	A	19911026				199203	
FI 9101983	A	19911026				199205	
HU 57719	T	19911230				199206	
ZA 9103092	A	19920226	ZA 913092	A	19910424	199213	
JP 4225975	A	19920814	JP 91117918	A	19910423	199239	
NZ 237870	A	19930526	NZ 237870	A	19910418	199324	
EP 453731	A3	19920902	EP 91102859	A	19910227	199338	
TW 215087	A	19931021	TW 91102248	A	19910322	199402	
NO 177567	B	19950703	NO 911632	A	19910424	199532	
HU 211774	B	19951228	HU 911373	A	19910424	199735	
FI 100533	B1	19971231	FI 911983	A	19910424	199806	
PH 27745	A	19931103	PH 42342	A	19910424	199823	
SG 47565	A1	19980417	SG 962850	A	19910227	199826	
EP 453731	B1	19980826	EP 91102859	A	19910227	199838	
DE 69130029	E	19981001	DE 630029	A	19910227	199845	
			EP 91102859	A	19910227		
ES 2121757	T3	19981216	EP 91102859	A	19910227	199906	
KR 168679	B1	19990115	KR 916612	A	19910424	200038	

BEST AVAILABLE COPY

**Priority Applications (Number Kind Date):** US 90514455 A ( 19900425)

**Cited Patents:** NoSR.Pub; 1. journal ref.; EP 13143 ; EP 164204 ; US 4788195

### Patent Details

Patent	Kind	Language	Page	Main IPC	Filing Notes
--------	------	----------	------	----------	--------------

EP 453731	A			
Designated States (Regional): AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI NL SE				
JP 4225975	A		6	C07D-401/14
NZ 237870	A			C07D-401/14
TW 215087	A			C07D-401/14
NO 177567	B			C07D-401/14
HU 211774	B			C07D-207/30
FI 100533	B1			C07D-401/14
PH 27745	A			C07D-403/04
SG 47565	A1			C07D-401/14
EP 453731	B1	E		C07D-401/14
Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI NL SE				
DE 69130029	E			C07D-401/14
ES 2121757	T3			C07D-401/14
KR 168679	B1			C07D-403/12

BEST AVAILABLE COPY

**Abstract:**

EP 453731 A

Prepn. of N-(3-(1H-imidazol-1-yl)phenyl)-4-(substd.)-2-pyrimidinamine (I) (substit. = 2-, 3- or 4-pyridinyl, 2-furanyl or 2-thienyl) by: a) reacting 3-(1H-imidazol-1-yl)benzamine (II) with cyanamide and a halo-acid at pH 2-3.5 and b) reacting the (3-(1H-imidazol-1-yl)-phenyl)guanidine dihydrochloride (III) so formed with a 3-dimethylamino-1-(substd.)-2-propen-1-one and a base in solvent at pH 10.5-11.5 is new.

Halo-acid = HBr or (esp.) HCl. Base = 10N NaOH (III) is recovered by filtration.

USE/ADVANTAGE - Control of pH in reaction a) and b) gives threefold increase in yield of pure anti-asthma agents (I) in 2 rather than 3 days compared with prior art (US Pat. 4,788,195), thus facilitating their large scale prodn. (8pp Dwg.No.0/0)

US 5064963 A

Mfg. N-(3-(1H-imidazol-1-yl)Phenyl) -4-(substd.)-2-pyrimidin-amines (IV), where the substituents are 2-, 3- or 4-pyridinyl, 2-furanyl or 2-thienyl, comprises reacting 3-(1H-imidazol-1-yl)-benzamine with cyanamide and a halo gas keeping pH between 2 and 3.5 and recovering (3-(1H-imidazol-1-yl)phenyl)-guanidine dihydrochloride. This is then reacted with a 3-dimethylamino-1-(substd.)-2-propen-1-one and base (10N NaOH) in solvent (n-PrOH) at pH 10.5-11.5 to (IV), which is recovered by filtration.

USE/ADVANTAGE - The pure prod. is obtd. in high yield for use as an anti-asthma agent. (4pp)

Derwent World Patents Index

© 2004 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 8814906

(19) Országkód:

**HU**



**MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG  
ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL**

## **SZABADALMI LEÍRÁS**

(11) Lajstromszám:

**211 774 B**

(21) A bejelentés ügyszáma: 1373/91

(22) A bejelentés napja: 1991. 04. 24.

(30) Elsőbbségi adatok:  
514 455 1990. 04. 25. US

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>

**C 07 D 207/30**

C 07 D 213/04

C 07 D 213/72

C 07 D 213/73

(40) A közzététel napja: 1991. 12. 30.

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 1995. 12. 28.

(72) Feltaláló:

Dean, William Dennis, Arlington, Texas (US)

(73) Szabadalmas:

American Cyanamid Co., Wayne, New Jersey  
(US)

(74) Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,  
Budapest

(54)

### **Továbbfejlesztett eljárás**

**N-[3-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-4-(szubsztituált)-2-pirimidin-aminok előállítására**

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás N-[3-(1H-imidazol-1-il)-fe-  
nil]-4-(szubsztituált)-2-pirimidin-amin előállítására –  
a szubsztituensek jelentése 2-piridinil-, 3-piridinil-, 4-  
piridinil-, 2-furanil- vagy 2-tienil-csoport – oly mó-  
don, hogy

a) a 3-(1H-imidazol-1-il)-benzamint cianamiddal és

halogénsavval reagáltatnak, miközben a pH értékét  
2–3,5 közötti értéken tartják, és

b) a kapott [3-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-guanidin-di-  
hidro-kloridot 3-(dimetil-amino)-1-(szubsztituált)-  
2-propén-1-onnal és egy bázissal reagáltatják oldó-  
szer jelenlétében 10,5 és 11,5 közötti pH értéken.

BEST AVAILABLE COPY

**HU 211 774 B**

A találmány tárgya továbbfejlesztett, ipari méretekre is alkalmas eljárás N-[3-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-4-(szubsztituált)-2-pirimidin-aminok előállítására, ahol a szubsztituensek jelentése 2-piridinil-, 3-piridinil-, 4-piridinil-, 2-furanil- vagy 2-tienil-csoport.

A 4 788 195 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban a N-[3-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-4-(szubsztituált)-2-pirimidin vegyületeket mint anti-asztmatikus szereket ismertetik. Ugyanitt ismertetnek egy eljárást előállításukra, amelynél kiindulási anyagként [3-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-guanidint és a megfelelő enamiont alkalmazták.

A fenti szabadalmi leírás szerint a guanidint úgy állíthatjuk elő, hogy 3-(1H-imidazol-1-il)-benzamin etanolos sósavoldathoz adagolnak, majd melegítés közben cianamidot adnak hozzá. Ez az eljárás a guanidinek előállítására egy amin ásványi savas sójából és cianamidból kiindulva jól ismert (J. Medical Chemistry, 1975, 18. kötet, 11, 11077-10883 és Synthesis, Sept., 1986, 777-779). Ebben a leírásban azonban nem tesznek említést a pH meghatározott tartományban való szabályozásáról az amin, a sósav és a cianamid reakciója alatt.

A fenti szabadalmi leírás szerint a kívánt N-[3-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-4-(szubsztituált)-2-pirimidinek előállítását úgy végzik, hogy a nyers guanidint további tisztítás nélkül a megfelelő enamionnal reagáltatják bázis jelenlétében. A kívánt terméket kicsapással és kristályosítással nyerjük ki. Az említett szabadalmi leírás 328. példájában N-[3-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-4-(szubsztituált)-2-pirimidineként állítanak elő 26%-os ki-termeléssel. Releváns példák még továbbá a 220., 231., 232. és 233. példák. Míg az itt ismertetett műveletek és a kihozatalok elfogadhatók kísérleti szinten, ipari méretekben, illetve folyamatoknál azonban ennél nagyobb kitermelés szükséges.

Azt tapasztaljuk, hogy a N-[3-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-4-(szubsztituált)-2-pirimidin-aminokat jóval nagyobb kitermeléssel állíthatjuk elő, ha:

- a) a 3-(1H-imidazol-1-il)-benzamin cianammiddal való reagáltatásánál, amikor 3-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-guanidint nyerünk, a pH értékét sósavgáz adagolásával 2-3,5 érték között tartjuk, és
- b) a kapott [3-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-guanidint a megfelelő enamionnal pH=10,5 és 11,5 közötti értéken reagáltatjuk.

A [3-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-guanidin ilyen módon való előállításánál meglepetésszerűen tapasztaltuk, hogy a kapott termék különlegesen nagy tisztaságú és nagy kihozattalal képződik, ha a pH értékét 2 és 3,5 közötti értéken tartjuk az egész reakció alatt. Ezzel szemben az ismert előállítási eljárások meghatározott mennyiségű sósavat alkalmaznak, amely a reakció folyamán felhasználódik és növekszik a pH értéke. Az ily módon megnövekedett pH hozzájárul a gyengébb kihozatalhoz és a nem megfelelő tisztasághoz a reakció nem tökéletes végbemenetele miatt.

A N-[3-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-4-(szubsztituált)-2-pirimidin-aminok előállításánál guanidinból és enamionból meglepetésszerűen azt tapasztaltuk, hogy

10,5 és 11,5 pH érték között egy olyan előnyös pH tartományt biztosítunk, amelynél a kihozatal és a tisztaság jelentős mértékben növekszik.

A találmány szerinti továbbfejlesztett eljárás háromszor nagyobb kihozattal eredményez anélkül, hogy frakcionált kristályosítást kellene végezni, lecsökkenti a reakcióidőt 3 napról 2 napra és a termék olyan tisztaságú, amely további tisztítást szükségtelemmé tesz.

Az A reakcióvázlaton mutatjuk be a találmány szerinti továbbfejlesztett eljárást. E szerint a reakcióvázlat szerint egy (1) képletű 3-(1H-imidazol-1-il)-benzamin reagáltatunk cianammiddal, amikor 3-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-guanidin-dihidrokloridot nyerünk, ezt reagáltatjuk (3) képletű enamionnal 3-dimetil-amino-1-(2-piridinil)-2-propén-1-onnal, amikor 3-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-4-(2-piridinil)-2-pirimidin-aminot nyerjük.

A reakcióvázlatból kitűnik, hogy az (1) képletű 3-(1H-imidazol-1-il)-benzamin (2) képletű [3-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-guanidinné való átalakítását 2 ekvivalens szilárd cianammiddal végezzük etanolban, majd ezt követően száraz sósavgázt vezetünk a reakciókeverékbe addig, amíg a pH értéke 2 lesz, majd a reakciókeveréket enyhe visszafolyás közben gőzfürdőn 5 órán át melegítjük. A pH értékét 2 és 3,5 közötti értéken tartjuk a visszafolyatás ideje alatt, közben pH méréssel ellenőrizve az értéket és óvatosan megfelelő mennyiségű száraz sósavgázt vezetve a reakciókeverékbe, hogy a pH értékét a kívánt tartományban tarthassuk. Természetesen a pH értékének ellenőrzésére és szabályozására más, a szakember számára nyilvánvaló módszerek is alkalmazhatók. A találmány szerinti továbbfejlesztett eljárásnál tiszta, kristályos formában, 75-90%-kal nyerjük a (2) képletű [3-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-guanidin-dihidroklorid-ot.

A 4 788 195 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás 328. példája szerint az (1) képletű 3-(1H-imidazol-1-il)-benzamin és cianamid reakciója reagálatlan (1) képletű vegyület és a kívánt guanidin-monohidroklorid keverékét adja barna olajos anyag formájában.

Ha a 4 788 195 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás eljárást követjük, amikor [3-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-guanidin-t reagáltatunk 3-dimetil-amino-1-(2-piridinil)-2-propén-1-on-nal, kálium-karbonát mint bázis és metoxi-etanol mint oldószer jelenlétében, fekete mellékterméket nyerünk. Azt tapasztaltuk, hogy a 3-dimetil-amino-1-(2-piridinil)-2-propén-1-on bázikus vagy semleges közegben stabil, de savas közegben gyorsan bomlásnak indul. Azt tapasztaltuk továbbá, hogy pH=10,5-11,5, előnyösen 11-11,5 közötti értéken a kívánt termék nagy kihozattalal és nagy tisztasággal képződik. Ezen pH tartományon kívül a kihozatal jelentős mértékben romlik.

Ezután a (2) képletű [3-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-guanidin-dihidroklorid-ot visszafolyatás közben n-propanolban 2 ekvivalens mennyiségű 1 n nátrium-hidroxiddal (pH=11) kezeljük, majd ekvivalens mennyiségű (3) képletű 3-dimetil-amino-1-(2-piridinil)-2-propén-1-on-t adagolunk hozzá. A reakciót visszafolytatás köz-

ben 18 órán át végezzük, ekkor a folyamat teljesen végbemegy és a kívánt terméket a (4) képletű N-[3-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-4-(2-piridinil)-2-piridin-amint bomlási melléktermékek nélkül nyerjük. A termék tisztítását úgy végezzük, hogy vízzel elkeverjük, az esetleg jelenlévő szerves anyagok elválasztására. A fentiek szerinti továbbfejlesztett eljárásnál a (4) képletű N-[3-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-4-(2-piridinil)-2-pirimidin-amint 65–75%-os kihozattal nyerjük az (1) képletű 3-(1H-imidazol-1-il)-benzamin-ból kiindulva, összehasonlítva a kihozattal a 4 788 195 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás 328. példájával, a kihozatal 25–30%.

(3) képletű enamionként a 3-dimetil-amino-1-(2-piridin)-2-propén-1-on vegyületen kívül hasonló eredménnyel alkalmazhatunk más vegyületet is, így például a következőkben felsorolt enamionokat:

- 3-dimetil-amino-1-(3-piridil)-2-propén-1-on,
- 3-dimetil-amino-1-(4-piridil)-2-propén-1-on,
- 3-dimetil-amino-1-(2-furil)-2-propén-1-on,
- 3-dimetil-amino-1-(2-tienil)-2-propén-1-on,

#### 1. példa

[3-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-guanidin-dihidroklorid (2)

160 g (1) képletű 3-(1H-imidazol-1-il)-benzén-amint feloldunk 1 l forró vízmentes etanolban, az oldatot száraz sósavgázt buborékolatunk át addig amíg a pH értéke 3 lesz, ezután 42 g szilárd cianamidot adagolunk és az oldatot 5 percen át melegítjük (pH=4). A pH értékét ezután pH=3-ra állítjuk további száraz sósavgáz bevezetésével, 42 g szilárd cianamidot adagolunk és a reakciókeveréket gőzfürdőn 5 órán át melegítjük, majd további 6 g szilárd cianamidot adagolunk és a melegítést még 1,5 órán át folytatjuk. A reakció teljes ideje alatt a pH értékét ellenőrizzük és 2,5 és 3 közötti értéken tartjuk száraz sósavgáz bevezetésével. A forró reakciókeveréket szűrjük, a kapott szilárd anyagot háromszor 200–200 ml forró etanollal, majd 500 ml dietil-éterrel átmossuk. A kapott kristályos szilárd anyagot egy éjszakán át levegőn szárítjuk, amikor is 205 g (86%) cím szerinti vegyületet nyerünk, op: 252–254 °C.

#### 2. példa

N-[3-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-4-(2-piridinil)-2-pirimidin-amin (4)

13,7 g [3-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-guanidin-dihidrokloridot ((2) képletű vegyület 1. példa szerint előállítva), 8,8 g 3-dimetil-amino-1-(2-piridil)-2-propén-1-on-t, 50 ml n-propanolt és 10 ml 10 n nátrium-hidroxidot visszafolyatás mellett 0,5 órán át melegítünk. A reakciókeveréket ezután 50 ml N-propanollal felhígítjuk és szűrjük. A kapott sárga, szilárd anyagot 300 ml vízzel 0,5 órán át keverjük, majd szűrjük, 50 ml N-propanollal, majd 100 ml dietil-éterrel mosuk. Levegőn való szárítás után 13,4 g (85%) kívánt

terméket nyerünk, op: 210–211 °C. Az eljárásnál az átlagos kihozatal 73%.

#### 3–6. példák

A pH hatása a (2) képletű [3-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-guanidin-dihidroklorid és a (3) képletű 3-dimetil-amino-1-(2-piridinil)-2-propén-1-on reakciójára

- 0,01 mól (2) képletű [3-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-guanidin és 0,01 mól (3) képletű 3-dimetil-amino-1-(2-piridinil)-2-propén-1-on reakcióját vizsgáltuk annak megállapítására, hogy a pH milyen mértékben befolyásolja a (4) képletű N-[3-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-4-(2-piridinil)-2-pirimidin-amin termék kihozatalát és tisztaságát. A reakciónál két bázist alkalmaztunk, szilárd kálium-karbonátot és 10 n vizes nátrium-hidroxidot. Minden reakciót visszafolyatás közben N-propanolban kb. 24 órán át végeztünk. A termékeket úgy választottuk el, hogy a reakciókeveréket, amely a kívánt szilárd anyagot tartalmazta lehűtöttük, majd szűrjük. A szűrővel elválasztott szilárd anyagot közben ismételt szuszpendáltuk a szervesen sók eltávolításával, majd szűrjük, levegőn szárítottuk. Ezen kísérletek eredményét a következő I táblázatban foglaljuk össze. A 3. és 5. példa esetében, amikor a pH értéke 11 volt, tiszta terméket izoláltunk kálium-karbonát vagy 10 n nátrium-hidroxid alkalmazásával egyaránt. Az I. táblázatra utalva, megállapítható azonban, hogy a 10 n nátrium-hidroxid előnyösebb mint a kálium-karbonát, mivel jobb a kihozatal és tisztább az anyag, ami az op-ből tűnik ki. pH=9-nél (4. példa, nátrium-hidroxid) alacsony kihozattal sötétszürke anyagot nyertünk, és pH=12-nél (6. példa) csak vízföldható termék képződött. pH=12-nél N-[3-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-4-(2-piridinil)-2-pirimidin-amin terméket nem tudtunk nyerni. Ezek a kísérletek világosan mutatják, hogy függetlenül az alkalmazott bázistól, meghatározott 10,5 és 11,5 közötti pH értéken a terméket előnyösen tudjuk előállítani.

I. táblázat

Példa száma	Bázis	A bázis mennyisége mól-ban	pH	Termék súlya	Kihozatal	o.p.
3	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0,05	11	1,9 g	60,5%*	208–210 °C
4	10n nátrium-hidroxid	0,01	9	0,6 g	19%**	205–207 °C
5	10n nátrium-hidroxid	0,02	11	2,05 g	65%*	209,5–210 °C

BEST AVAILABLE COPY

Példa száma	Bázis	A bázis mennyisége mól-ban	pH	Termék súlya	Kihozatal	o.p.
6	10n nátrium-hidroxid	0,03	12	0	0	-

\* sárga kristályos anyag

\*\* sötétszürke szilárd

#### 7. példa

*N-[3-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-4-(3-piridinil)-2-pirimidin-amin*

2,73 g [3-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-guanidin-dihidrokloridot ((2) képletű vegyület 1. példa szerint előállítva), 1,76 g 3-dimetil-amino-1-(3-piridil)-2-propén-1-on-t, 25 ml n-propanolt és 2 ekvivalens (2 ml) 10 n nátrium-hidroxidot pH=11-nél 24 órán át visszafolyatás közben melegítünk. A kapott terméket elválasztjuk oly módon, hogy a reakciókeveréket vízbe öntjük, majd szűrjük. A szűrővel elválasztott szilárd anyagot vízben ismételt szuszpendáljuk a szervesen sók eltávolítására, szűrjük és levegőn szárítjuk, amikoris 2,1 g (67%) kívánt terméket nyerünk, op: 95–120 °C.

#### 8. példa

*N-[3-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-4-(4-piridinil)-2-pirimidin-amin*

2,73 g 1. példa szerint előállított (2) képletű [3-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-guanidint, 1,76 g 3-dimetil-amino-1-(4-piridil)-2-propén-1-on-t, 25 ml n-propanolt és 2 ekvivalens (2 ml) 10 n nátrium-hidroxidot pH=11-nél 24 órán át visszafolyatás közben melegítünk. A reakciókeveréket ezután vízbe öntjük, majd szűrjük, a kapott szilárd anyagot vízben ismételt szuszpendáljuk a szervesen sók eltávolítására, majd szűrjük, levegőn szárítjuk, amikoris 2,2 g (70%) kívánt terméket nyerünk, op: 244–245 °C.

#### 9. példa

*4-(2-furanil)-N-[3-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-2-pirimidin-amin*

2,73 g (2) képletű 1. példa szerint előállított [3-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-guanidint, 1,6 g 3-dimetil-amino-1-(2-furil)-2-metil-2-propén-1-on-t, 25 ml n-propanolt és 2 ekvivalens (2 ml) 10 n nátrium-hidroxidot pH=11-nél visszafolyatás közben 24 órán át melegítünk. A reakciókeveréket ezután vízbe öntjük, a kapott anyagot szűrjük, a szilárd anyagot vízben ismételt szuszpendáljuk a szervesen sók eltávolítására, majd szűrjük, levegőn szárítjuk, amikoris 1,35 g (44,5%) kívánt terméket nyerünk, op: 175–178 °C.

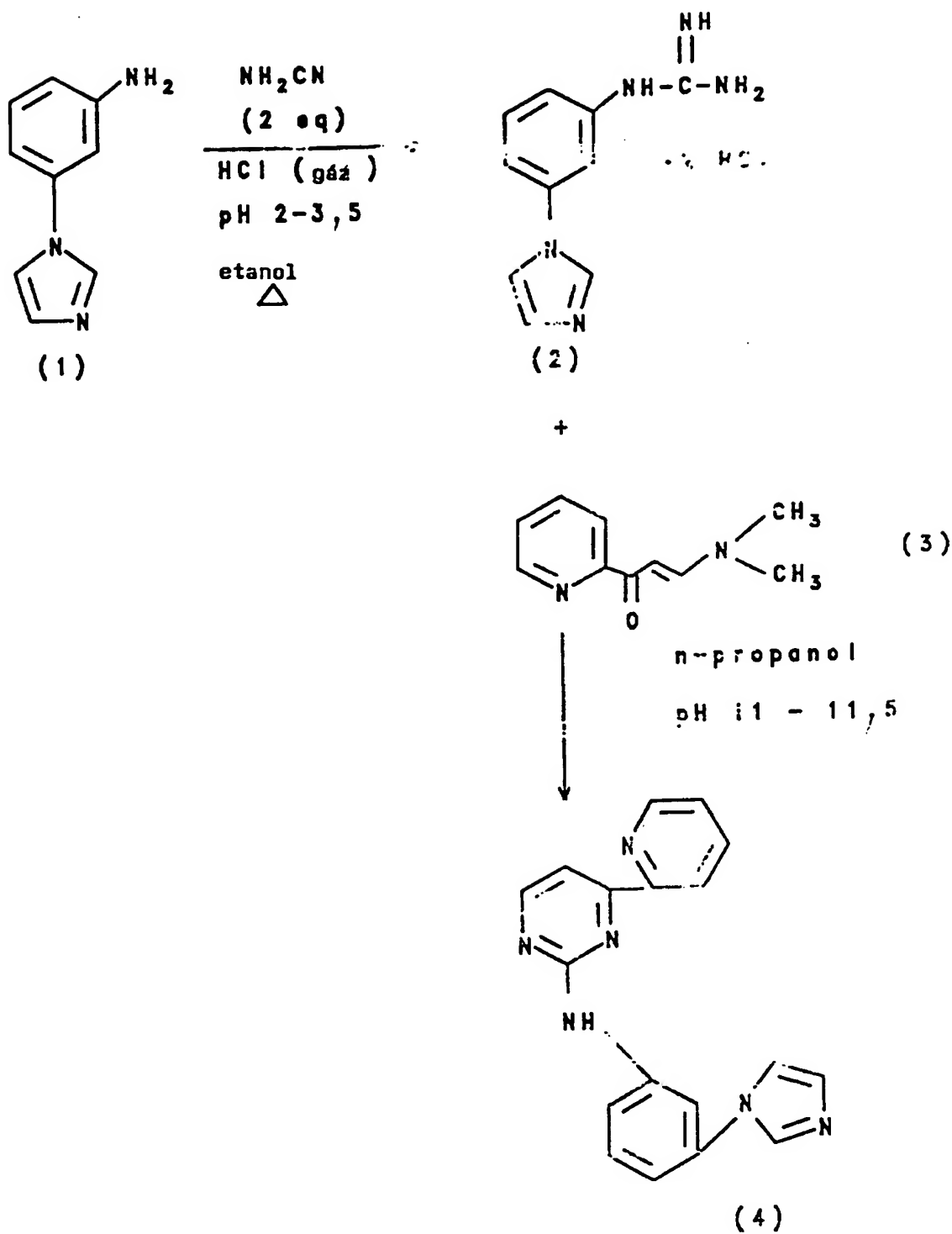
#### 10. példa

*N-[3-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-4-(2-tienil)-2-pirimidin-amin*

2,73 g (2) képletű 1. példa szerint előállított [3-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-guanidint 1,81 g 3-dimetil-amino-1-(2-tienil)-2-propén-1-on-t, 25 ml n-propanolt és 2 ekvivalens (2 ml) 10 n nátrium-hidroxidot pH=11-nél visszafolyatás közben 24 órán át melegítünk. A reakciókeveréket ezután vízbe öntjük, szűrjük, a kapott szilárd anyagot vízben ismételt szuszpendáljuk a szervesen sók eltávolítására, majd szűrjük, levegőn szárítjuk, amikoris 1 g (31,3%) kívánt terméket nyerünk, op: 192–194 °C.

### SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás N-[3-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-4-(szubsztituált)-2-pirimidin-amin előállítására – a szubsztituen-  
sek jelentése 2-piridinil-, 3-piridinil-, 4-piridinil-, 2-furanil- vagy 2-tienil-csoport – *azzal jellemezve*, hogy  
a) a 3-(1H-imidazol-1-il)-benzamin cianamiddal és  
25 halogénsavval reagáltatunk, miközben a pH értékét 2–3,5 közötti értéken tartjuk, és  
b) a kapott [3-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-guanidin-dihidro-kloridot 3-(dimetil-amino)-1-(szubsztituált)-2-propén-1-onnal és egy bázissal reagáltatjuk oldó-  
30 szer jelenlétében 10,5 és 11,5 közötti pH értéken.
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*,  
hogy halogénsavként hidrogén-bromidot vagy sósavat  
alkalmazunk.
3. A 2. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*,  
35 hogy halogénsavként sósavat alkalmazunk.
4. Az 1. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*,  
hogy bázisként 10 n nátrium-hidroxidot alkalmazunk.
5. Az 1. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*,  
hogy a [3-(1H-imidazol-1-il)-fenil]-guanidin-dihidro-  
40 kloridot szűrővel választjuk el.
6. Az 1. igénypont szerinti eljárás N-[3-(1H-imida-  
zol-1-il)-fenil]-4-(2-piridinil)-2-pirimidin-amin előállít-  
ására *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási  
anyagokat alkalmazzuk.
7. Az 1. igénypont szerinti eljárás N-[3-(1H-imida-  
zol-1-il)-fenil]-4-(3-piridinil)-2-pirimidin-amin előállít-  
ására *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási  
anyagokat alkalmazzuk.
8. Az 1. igénypont szerinti eljárás N-[3-(1H-imida-  
zol-1-il)-fenil]-4-(4-piridinil)-2-pirimidin-amin előállít-  
ására *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási  
anyagokat alkalmazzuk.
9. Az 1. igénypont szerinti eljárás N-[3-(1H-imida-  
zol-1-il)-fenil]-4-(2-furanil)-2-pirimidin-amin előállít-  
ására *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási  
55 anyagokat alkalmazzuk.
10. Az 1. igénypont szerinti eljárás N-[3-(1H-imida-  
zol-1-il)-fenil]-4-(2-tienil)-2-pirimidin-amin előállít-  
ására *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási  
anyagokat alkalmazzuk.



BEST AVAILABLE COPY